

REC'D 0 2 AUG 2004

WIPO

PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0049529  
Application Number

출원년월일 : 2003년 07월 19일  
Date of Application JUL 19, 2003

출원인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 06 월 28 일

특 허 청  
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

## 【서지사항】

|            |  |
|------------|--|
| 【서류명】      | 특허출원서  |
| 【권리구분】     | 특허   |
| 【수신처】      | 특허청장   |
| 【제출일자】     | 2003.07.19   |
| 【발명의 명칭】   | 고순도 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법   |
| 【발명의 영문명칭】 | METHOD FOR THE PREPARATION OF HIGHLY PURE 1-ANDROSTENE DERIVATIVES |
| 【출원인】      |  |
| 【명칭】       | 한미약품 주식회사  |
| 【출원인코드】    | 1-1998-004411-2  |
| 【대리인】      |  |
| 【성명】       | 이현실  |
| 【대리인코드】    | 9-1999-000366-5  |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-056327-8  |
| 【대리인】      |  |
| 【성명】       | 장성구  |
| 【대리인코드】    | 9-1998-000514-8  |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-023919-6  |
| 【발명자】      |  |
| 【성명의 국문표기】 | 문영호  |
| 【성명의 영문표기】 | MOON, Young Ho   |
| 【주민등록번호】   | 631014-1932619   |
| 【우편번호】     | 442-470  |
| 【주소】       | 경기도 수원시 팔달구 영통동 황골마을 주공아파트 146-1203                                |
| 【국적】       | KR   |
| 【발명자】      |  |
| 【성명의 국문표기】 | 김동준  |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Dong Jun  |
| 【주민등록번호】   | 740915-1019213   |
| 【우편번호】     | 407-050  |
| 【주소】       | 인천광역시 계양구 계산동 하나아파트 11동 106호                                       |
| 【국적】       | KR   |

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

박철현

【성명의 영문표기】

PARK, Chul-Hyun

【주민등록번호】

710628-1047915

【우편번호】

463-010

【주소】

경기도 성남시 분당구 정자동 146-2 202호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이경익

【성명의 영문표기】

LEE, Kyung Ik

【주민등록번호】

720112-1149525

【우편번호】

431-070

【주소】

경기도 안양시 동안구 평촌동 초원부영 아파트 707동 704호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이재철

【성명의 영문표기】

LEE, Jae Cheol

【주민등록번호】

761001-1162517

【우편번호】

440-200

【주소】

경기도 수원시 장안구 조원동 781 경원연립 라동 101호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이관순

【성명의 영문표기】

LEE, Gwan Sun

【주민등록번호】

600110-1471553

【우편번호】

138-130

【주소】

서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3동 404호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

장영길

【성명의 영문표기】

CHANG, Young-Kil

【주민등록번호】

591026-1037413

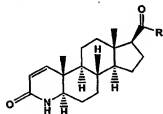
**【우편번호】** 138-838  
**【주소】** 서울특별시 송파구 상전동 34-4번지  
**【국적】** KR  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의  
한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
이현실 (인) 대리인  
장성구 (인)  
**【수수료】**  
**【기본출원료】** 20 면 29,000 원  
**【가산출원료】** 2 면 2,000 원  
**【우선권주장료】** 0 건 0 원  
**【심사청구료】** 6 항 301,000 원  
**【합계】** 332,000 원  
**【첨부서류】** 1. 요약서·명세서(도면)\_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법에 관한 것으로, 2-요오도-안드로스탄 유도체를 일정한 pH를 유지하며 산화제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면 1-안드로스텐 유도체를 고순도 및 고수율로 용이하게 제조할 수 있다:

## 【화학식 1】



상기 식에서,

R은 -OH, OR<sup>1</sup>, -NHR<sup>2</sup>이며,

R<sup>1</sup>은 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이며,

R<sup>2</sup>은 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이거나 또는 2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

고순도 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법(METHOD FOR THE PREPARATION OF HIGHLY PURE 1-ANDROSTENE DERIVATIVES)

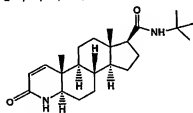
## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 고순도 1-안드로스텐 유도체의 효율적인 제조 방법에 관한 것이다.
- <2> 1-안드로스텐 유도체는 안드로스탄의 1번 탄소와 2번 탄소 사이에 이중결합이 도입된 화합물로서, 이러한 구조를 갖는 대표적인 약제로서 피나스테라이드 및 두타스테라이드를 들 수 있다. 피나스테라이드는 안드로스텐을 기본 골격으로 하는 하기 화학식 2의 4-아자 스테로이드 화합물( $17\beta$ -(*N*-*tert*-부틸카바모일)-5 $\alpha$ -4-아자-안드로스트-1-엔-3-온)이며, 양성 전립선비대증 및 남성형 탈모증에 대하여 탁월한 치료 효능을 나타내는 약제이다.

## &lt;3&gt; 【화학식 2】

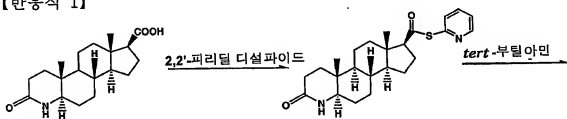


- <4> 전립선비대증 및 남성형 탈모증은 과량의 5 $\alpha$ -디히드로테스토스테론(DHT)이 안드로젠 수용체와 결합함으로써 발현된다. 이 5 $\alpha$ -디히드로테스토스테론은 테스토스테론으로부터 얻어지는데, 이 때, 테스토스테론 5 $\alpha$ -환원효소(reductase)가 테스토스테론을 5 $\alpha$ -디히드로테스토스테론으로 전환시키는 단계에 직접 관여한다. 피나스테라이드는 테스토스테론 5 $\alpha$ -환원효소의

저해제로서, 혈장과 세포 내에서 테스토스테론이 5 $\alpha$ -디하이드로테스토스테론으로 전환되는 것을 억제함으로써 DHT 농도를 현저히 떨어뜨려 전립선을 원상태로 급속히 회복시키거나 모발을 증가시킨다. 이 약제는 효능뿐만 아니라 내약성이 아주 훌륭하고 부작용도 대부분 가볍고 일시적이며, 미국 FDA가 현재까지 승인한 두 개의 탈모 치료제 가운데 경구용으로는 유일한 제품이라는 장점도 가지고 있다.

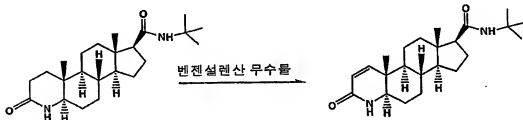
- <6> 피나스테라이드를 제조하는 방법은 미국 특허 제 4,760,071 호 및 대한민국 특허 공고 제 1990-0001206 호에 개시되어 있다. 하기 반응식 1을 참조하여 이를 구체적으로 살펴보면, 출발 물질인 하기 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복실산을 2,2'-피리딜 디설파이드와 반응시켜 반응성 유도체인 하기 화학식 4의 피리딜티오 에스테르로 전환시킨 후, *tert*-부틸아민과 반응시켜 하기 화학식 5의 17 $\beta$ -*tert*-부틸카바모일 화합물을 제조하고, 벤젠 설퐜산 무수물을 사용하여 1번 탄소와 2번 탄소 사이에 이중결합을 도입함으로써 목적하는 하기 화학식 2의 피나스테라이드를 제조한다.

<6> 【반응식 1】



화학식 3

화학식 4



화학식 5

화학식 2

<7> 이 방법은 탈수소 반응을 한 단계로 진행시킬 수 있다는 장점이 있으나, 상기 화학식 4의 피리딜티오 에스테르 화합물을 제조하는데 사용되는 2,2'-피리딜 디설파이드와 탈수소 반응에 사용되는 벤젠셀렌산 무수물이 상당히 고가의 시약이어서 산업적 규모로 대량 생산시 제조 원가에 부담을 주게 되어 비경제적이고, 특히 벤젠셀렌산 무수물을 사용하여 탈수소 반응을 진행하는 경우, 목적하는 화학식 2의 피나스테라이드 뿐만 아니라 원하지 않는 불순물이 다량 생성되므로 조생성물의 순도가 75 내지 80%에 불과하다는 문제점이 있다. 이 경우, 칼럼 크로마토그래피나 재결정 등과 같은 별도의 정제 공정을 거치더라도 고순도의 피나스테라이드를 수득하는 것은 매우 어렵다.

<8> 한편, 유럽 특허 제 298,652 호, 미국 특허 제 5,084,574 호, 미국 특허 제 5,116,983 호 및 대한민국 특허 공고 제 1996-0015038 호에는 비스트리메틸실릴트리플루오로아세트아마이드(BSTFA)를 사용하여 상기 화학식 3의 화합물의 3-옥소기를 실릴화시킨 후, 산화제인 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)와 반응시켜 1번 탄소와 2번 탄소 사이에 이중 결합을 도입시키는 방법이 개시되어 있다. 그러나, 이 경우, 사용되는 시약이 매우 고가이며, BSTFA가 수분에 매우 민감한 시약이므로 무수 용매를 사용하여야하고 대기의 습도가 높은 우기에는 수분을 차단하기 위하여 질소 기류 하에서 반응을 진행시켜야 되는 문제점이 있다. 특히, 산화제인 퀴논을 가지고 고비점 용매인 1,4-디옥산 중에서 20 시간 환류하면서 반응시킴에 따라 불순물이 과량 생성되며, 이에 따라 고순도로 정제하기가 극히 어렵고, 정제하더라도 그 과정에서 상당량이 손실되므로 경제적인 측면에서도 대량 생산에는 적합하지 않다.

<9> 또한, 미국 특허 제 5,091,534 호, 유럽 특허 제 428,366 호 및 유럽 특허 제 473,225 호에는 상기 화학식 3의 화합물을 염기의 존재 하에서 실릴화제와 반응시킨 후 2-위치에 요오드 등의 할로젠을 도입한 다음 강염기(예를 들어, 칼륨 *tert*-부톡사이드, 1,8-다이아자비시클로

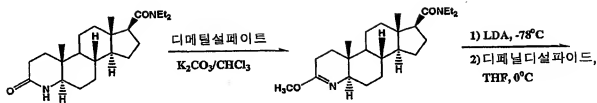


[5,4,0]운데-7-센(DBU), 1,5-다아자비시클로[4,3,0]노-5-넨(DBN) 등)와 반응시키거나 옥살릴 클로라이드와 반응시킨 후 2-위치에 브로모를 도입하고 강염기와 반응시켜 이중 결합을 도입시킴으로써 화학식 2의 피나스테라이드를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 이 경우 또한, 강염기를 사용함으로써 반응 중 반응 용액의 pH가 상당히 높아서 반응물이나 생성물이 분해되므로 불순물이 과량 함유된 저순도(순도 80% 내외)의 피나스테라이드가 수득되며, 이를 정제하여도 순도가 98%에 불과하다는 문제점이 있으며, 특히 여러번 정제를 거치게 됨으로써 총수율이 30% 내외로 매우 낮아진다는 문제점이 있다(유럽 특허 제 428,366 호의 실시예의 경우, 조생성물 수율: 80.2%, 순도: 78.8%; 1차 정제 수율: 64.6%, 순도 95.4%; 2차 정제 수율: 60.2%, 순도: 98.0%; 반응 및 정제 포함 총 수율: 31%).

<10> 한편, 설피네이트 중간체를 통하여 3-옥소-4-아자스테로이드 화합물을 탈수소화시키는 방법이 문헌 [*J. Med. Chem.*, 1984, Vol.27, No.12, 1690]에 개시되어 있는데, 이는 하기 반응식 2와 같이, 하기 화학식 6의 화합물을 디메틸설페이트와 반응시켜 하기 화학식 7의 아미이드가 보호된 화합물을 제조한 후, 강염기(리튬 디이소프로필아마이드(LDA),  $-78^{\circ}\text{C}$ ) 조건 하에서 디페닐디설파이드와 반응시켜 2-위치에 페닐설파이드기가 도입된 화학식 8의 화합물을 제조하고, 강산 조건에서 아미이드기를 탈보호시켜 화학식 9의 화합물을 제조한 다음, 산화제를 이용하여 화학식 10의 설피네이트 화합물을 제조한 후 틀루엔 중에서 가열 환류시켜 목적인 하기 화학식 11의 화합물을 제조한다.

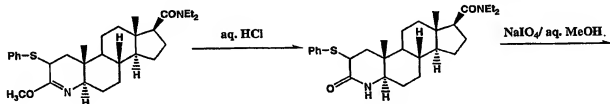
<11> 【반응식 2】

&lt;12&gt;



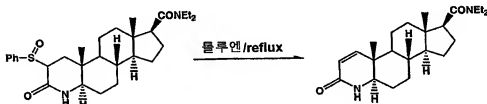
화학식 6

화학식 7



화학식 8

화학식 9



화학식 10

화학식 11

<13> 그러나, 이 방법은 아마이드기를 보호하고 제거하는 불필요한 단계가 포함되어 있고, 5 단계의 복잡한 공정으로 이루어져 있어 비효율적일 뿐만 아니라, 인화성이 강한 디이소프로필 아마이드를 사용하여야 되며,  $-78^\circ\text{C}$ 의 초저온에서 반응을 진행하여야 하므로, 산업적 규모로 실시하기에는 극히 어려운 방법이다.

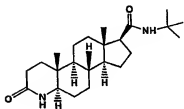
<14> 이상에서 살펴본 바와 같이, 기존의 방법은 수분에 용이하게 분해되는 시약을 사용하거나, 활성 유도체를 사용하거나, 초저온의 반응 조건을 필요로 하거나, 반응 단계가 복잡하거나, 또는 고가의 맹독성 시약을 사용함으로써 제조 원가에 부담을 주거나 환경을 오염시키는 문제점이 있어 산업적 규모로 적용시키는데 있어서는 실질적으로 많은 어려움이 있다. 특히 대부분의 방법이 최종 단계의 반응에서 강한 열이나 격렬한 반응 조건 하에서 피나스테라

이드를 제조함으로써 불순물이 과량 생성되어 이를 제거하고 고순도의 피나스테라이드를 제조하기가 극히 어려운 문제점이 있다.

<15> 피나스테라이드는 불순물에 관한 규정이 엄격한 물질로서, 예를 들어, 유럽 약전에 의하면 하기 구조식의 불순물 A, B 및 C의 경우 각각 0.3% 이하, 총 불순물의 경우 0.6%를 초과하면 안되는 것으로 규정되어 있으며, 미국 약전에 의하면 단일 물질의 불순물의 경우 0.5% 이하, 총 불순물의 경우 1.0% 이하로 규정되어 있다.

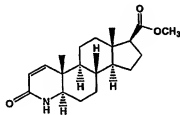
<16> 불순물 A는 피나스테라이드 구조에서 1번 탄소와 2번 탄소가 포화된 상태의 화합물이며, 불순물 B는 17 $\beta$ -위치가 *tert*-부틸이 아닌 메틸에스테르인 화합물이고, 불순물 C는 5번 탄소와 6번 탄소 사이에 이중 결합이 도입된 화합물이다.

<17>



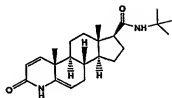
<18> 불순물 A

<19>



<20> 불순물 B

&lt;21&gt;



## &lt;22&gt; 불순물 C

<23> 주요 불순물인 A, B 및 C는 피나스테라이드와 구조적으로 유사하기 때문에, 이들 불순물이 과량 함유된 경우 재결정 방법으로는 정제가 용이하지 않으며, 특히 불순물 A는 재결정을 통한 방법으로는 한계가 있어서 0.3% 이하로 제거하더라도 그에 따라 상당한 수율의 손실을 피할 수 없어 최종 단계의 수율이 30 내지 40%에 불과하므로 경제적으로 피나스테라이드를 제조하기가 어렵다는 문제점이 있다. 한편, 불순물 A 및 C는 산업적 규모로 적용하기에는 어려운 칼럼 크로마토그래피를 사용하더라도 분리가 용이하지 않아 적합한 품질의 피나스테라이드를 얻기가 어렵다.

## 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

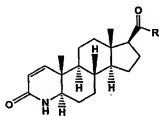
<24> 따라서, 본 발명의 목적은 최종 단계에서 강염기를 사용하지 않고 온화한 조건 하에서 반응시킴으로써 주요 불순물이 가능한 한 적게 생성되는 고순도 1-안드로스텐 유도체, 특히 피나스테라이드의 효율적인 제조 방법을 제공하는 것이다.

## 【발명의 구성 및 작용】

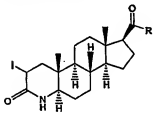
<25> 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 12의 2-요오도-안드로스탄 유도체를 산화제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법을 제공한다:

<26> 화학식 1

<27>



<28> 【화학식 12】



<29> 상기 식에서,

<30> R은 -OH, OR<sup>1</sup>, -NHR<sup>2</sup>이며,

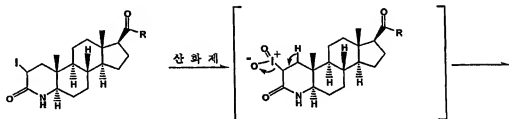
<31> R<sup>1</sup>은 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이며,

<32> R<sup>2</sup>는 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이거나 또는 2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이다.

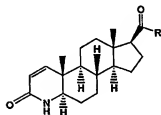
<33> 본 발명에 따른 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법은 하기 반응식 3과 같이 하기 화학식 12의 2-요오도-안드로스탄 유도체를 산화제와 반응시켜 그의 요오도기가 요오드옥시(iodoxy)로 산화되고, 산화된 요오드옥시가 반응 중 용이하게 이탈됨으로써 1-안드로스텐 유도체를 생성

하는 메커니즘으로서, 반응 구성이 매우 간단하며, 온화한 조건 하에서 반응을 진행시킴에 따라 불순물도 혁신적으로 적게 생성되는 이점이 있다.

<34> 【반응식 3】



화학식 12

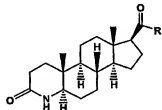


화학식 1

<35> 이하 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

<36> 출발 물질로 사용한 화학식 12의 화합물은 공지된 것으로, 유럽 특허 제 473,225 호에 기재된 바와 같이 하기 화학식 13의 안드로스탄 화합물을 염기의 존재 하에서 실릴화제와 반응시킨 후 요오드와 반응시켜 용이하게 제조할 수 있다:

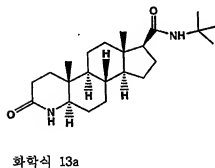
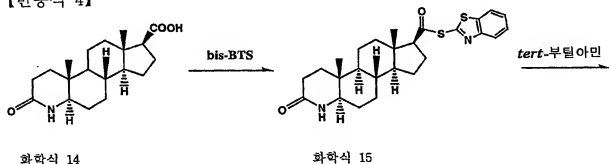
<37> 【화학식 13】



<38> 한편, 화학식 13의 화합물 중 R이

*tert*-부틸아미노인 경우(화학식 13a)는, 본 발명자들이 개발한 하기 반응식 4의 방법(대한민국 특허 출원 제 2003-20671 호)에 따라, 화학식 14의 17β-카르복실산-안드로스탄 화합물을 출발 물질로 하여 비스벤조티아졸릴티오에스테르(bis-BTS)를 사용하여 17β-카르복시산을 활성화 에스테르 유도체인 화학식 15의 벤조티아졸릴 에스테르로 전환한 다음, *tert*-부틸아민과 반응시켜 제조할 수 있다.

## &lt;39&gt; 【반응식 4】



40> 본 발명에 따른 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법에 있어서, 산화제는 m-클로로퍼벤조산, 피아세트산, 트리플루오로시아세트산, 퍼말레산, 소디움 브로마이드, 소디움 하이포클로라이드, 과산화수소, 요오도소메틸벤젠 및 요오도소벤젠 등을 포함하며, 특히 m-클로로퍼벤조산이 바람직하다.

41> 산화제의 사용량은 상기 화학식 12의 화합물 1.0 당량에 대하여 2.0 내지 6.0 당량, 바람직하게는 3.0 내지 4.0 당량을 사용할 수 있다. 산화제는 반응 초기에 반응량을 모두 가하

여 진행시킬 수도 있고, 반응량의 1/2 내지 1/4 씩 소분하여 30 내지 60 분 간격으로 가하면서 진행시킬 수 있다.

<42> 본 발명에 따른 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법에 있어서, 유기 용매는 테트라히드로퓨란, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 등으로 이루어진 그룹에서 1 이상 선택되는 것이 바람직하며, 특히 테트라히드로퓨란이 바람직하다.

<43> 본 발명에 따른 방법은 산화제만 사용하여도 반응이 진행되지만, 생성된 유리산을 중화시키지 않고 진행시키는 경우, 예를 들어, 산화제로 m-클로로퍼벤조산을 사용하는 경우, 반응 후, m-클로로벤조산과 요오도산이 생성되며, 이러한 유리산을 중화시키지 않고 진행시키는 경우, 반응이 완결되지 않고 반응 용액의 pH가 떨어짐으로 인하여, 반응물이나 생성물, 시약 등이 분해되면서 반응 혼합액의 색상이 점차 진해지고 원하지 않는 부반응물이 생성된다. 그러나, 반응 용액의 pH를 5.5 내지 7.5로 유지하며 산화제와 반응시키는 경우, 반응 부산물이 거의 생성되지 않고 반응이 완결된다.

<44> 본 발명에 따른 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법에 있어서, 반응 온도는 0 내지 50℃, 특히 15 내지 30℃가 바람직하며, 반응 완결에 소요되는 시간은 반응 온도 및 산화제의 사용량에 따라 변할 수 있으나, 약 8 내지 24 시간이면 충분하다.

<45> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

46> 제조예 1: 벤조티아졸릴 3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -티오키르복실레이트의 제조



<47> 3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복실산 200g과 비스벤조티아졸릴티오에스테르 (bis-BTS) 250g을 메틸렌클로라이드 3ℓ에 혼합한 후 30분간 상온에서 교반했다. 여기에 트리페닐포스핀 197g을 가하고 30분간 교반한 후, 메틸렌클로라이드 200ml에 희석한 트리에틸아민 105ml를 약 30분간 점적했다. 점적 후 상온에서 4시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과한 후 메틸렌클로라이드, 디에틸에테르로 순차적으로 세척한 다음, 40℃에서 하룻밤 동안 혼풍 건조하여 미백색의 고체 형태로 표제의 화합물 281g(수율: 96%)를 수득하였다.

<48> 융점(m.p): 245~247℃; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8.02 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.54 (brs, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.51~1.34 (m, 7H), 1.21 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.81 (m, 1H), 0.79 (s, 3H)

<49> 제조예 2: N-(tert-부틸)-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복사마이드의 제조 (화학식 13a의 화합물)

<50> 제조예 1에서 얻은 벤조티아졸릴 3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -티오키르복실레이트 281g을 디메틸포름아마이드 2.8ℓ에 가한 다음, tert-부틸아민 315ml를 가하고 50℃에서 4시간 동안 교반하면 고체가 서서히 석출되어 나오기 시작했다. 반응이 완결된 후 약 10℃로 냉각시킨 다음 물 5.6ℓ를 서서히 가했다. 이 과정에서 결정이 석출되며 상온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 고체를 여과하고 물, 이소프로필에테르로 순차적으로 세척한 다음, 40℃에서 하룻밤 동안 혼풍 건조하여 미백색의 고체 형태로 표제의 화합물 206g(수율: 92%)를 수득하였다.

- <51> 융점(m.p): 280~284℃;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ); 5.66 (brs, 1H), 5.07 (brs, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.41, (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.10~1.80 (m, 3H), 1.8~1.52 (m, 4H), 1.51~1.41 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.3~1.18 (m, 2H), 1.15~0.92 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.90~0.70 (m, 1H), 0.69 (s, 3H)
- <52> 제조예 3: N-(tert-부틸)-2-요오도-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복사마이드의 제조 (화학식 12의 화합물 중 R이 tert-부틸아미노인 화합물)
- <53> 제조예 2에서 얻은 N-(tert-부틸)-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복사마이드 205g과 테트라메틸에틸렌디아민 248mℓ를 톨루엔 2ℓ에 가한 다음, 0℃로 냉각했다. 트리메틸클로로실란 138mℓ를 서서히 첨가한 후 30분 동안 교반했다. 요오드 208g을 1/4 씩 소분하여 매 30분마다 2시간에 걸쳐 가한 후, 2시간 동안 교반했다. 10% 티오황산나트륨 용액 2ℓ를 첨가하면 흰색 고체가 서서히 석출되기 시작했다. 하룻밤 동안 교반한 다음 여과하고 물, 이소프로필에테르로 순차적으로 세척한 다음, 40℃에서 하룻밤 동안 훈풍 건조하여 백색의 고체 형태로 표제의 화합물 255g(수율: 93%)을 수득하였다.
- <54> 융점(m.p): 218~220℃;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ); 5.82 (brs, 1H), 5.06 (brs, 1H), 4.75 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.20~1.88 (m, 4H), 1.80~1.36 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 1.32~1.12 (m, 2H), 1.10~0.90 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)
- <55> 실시예 1: N-(tert-부틸)-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-17 $\beta$ -카르복사마이드의 제조 (피나스테라이드)

<56> 제조예 3에서 얻은 N-(*tert*-부틸)-2-요오도-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복스아마이드 244g을 테트라히드로퓨란 2.4ℓ와 포화 중탄산나트륨 수용액 1.4ℓ의 혼합액에 가했다. 상온에서 m-클로로퍼벤조산(함량: 최대 75%) 112g을 1/4 썬 소분하여 1시간 간격으로 가한 후 하룻밤 동안 교반했다. 반응이 완결된 후, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH를 약 7로 조정 한 후 1시간 동안 교반했다. 석출된 결정을 여과하고 조생성물을 메틸렌클로라이드 1.5ℓ에 용해시킨 다음, 10% 아황산나트륨 수용액 1.5ℓ로 2회 세척한 후 물 1.5ℓ로 세척했다. 메틸렌클로라이드 층을 분리하여 건조하고 여과한 후, 여액을 감압증류하여 용매를 제거했다. 잔사를 이소프로필아세테이트 435mℓ에서 1시간 동안 가열 환류하고 냉각시킨 다음, 여과 후 에테르로 세척했다. 수득한 결정을 물 2.25ℓ, 초산 250mℓ에 분산시킨 다음, 50℃에서 2시간 동안 교반하고 상온으로 냉각하여 여과한 후 물로 세척했다. 40℃에서 혼용 건조하여 백색 결정의 형태로 표제의 화합물 148.6g(수율: 82%)를 수득하였다.

<57> 융점(m.p.): 257~259℃; 순도: 99.8%(HPLC); 불순물: A-0.07%, B-없음, C-0.05%;

<58>  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82(d, 1H), 5.81(d, 1H), 5.49(brs, 1H), 5.10(brs, 1H), 3.34(dd, 1H), 2.21(t, 1H), 2.01(m, 2H), 1.80~1.60(m, 7H), 1.34(s, 9H), 1.50~1.26(m, 5H), 1.07~1.00(m, 3H), 0.98(s, 3H), 0.71(s, 3H)

<59> 실시예 2: N-(*tert*-부틸)-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복스아마이드의 제조 (피나스테라이드)

<60> 제조예 3에서 얻은 N-(*tert*-부틸)-2-요오도-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복스아마이드 244g을 테트라히드로퓨란 2.0ℓ와 포화 중탄산나트륨 수용액 2.0ℓ의 혼합액에 가

했다. 상온에서 m-클로로퍼벤조산(함량: 최대 75%) 141g을 1/3 씩 소분하여 1시간 간격으로 가한 후 하룻밤 동안 교반했다. 이후 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 백색 결정의 형태로 표제의 화합물 145.2g(수율: 80%)를 수득하였다.

<61> 순도: 99.7%(HPLC); 불순물: A-0.09%, B-없음, C-0.07%; 용점 및 <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하다.

<62> 비교예 1: 반응 용액의 pH를 5.5 내지 7.5로 유지하지 않고 산화제와 반응시킨

N-(tert-부틸)-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-17 $\beta$ -카르복스아마이드(피나스테라이드)의 제조

<63> 제조예 3에서 얻은 N-(tert-부틸)-2-요오도-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-17 $\beta$ -카르복스아마이드 244g을 테트라히드로퓨란 2.4ℓ 에 용해시키고 상온에서 m-클로로퍼벤조산(함량: 최대 75%) 141g을 1/3 씩 소분하여 1시간 간격으로 가한 후 박막크로마토그래피(TLC)로 반응 상태를 모니터링하였다. 반응액의 색상이 점차 흑색으로 진해지고 pH는 4 이하로 떨어졌으며 불순물이 TLC 위쪽으로 다량 생성됨이 관측되었다. 불순물이 증가됨에 따라 반응이 완결되지 않은 상태로 6시간 만에 반응을 종결하였다. 이후 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 황색 고체의 형태로 조악한 상태의 표제의 화합물 136.1g(수율: 75%)를 수득하였다.

<64> 순도: 52.7%(HPLC); 불순물: 미반응 물질(제조예 3의 화합물)-4.6%, 미확인 불순물-39.2%, A-2.8%, B-없음, C-0.65%

<65> 비교예 2: 유럽특허 제 428,366호 및 제 473,225호에 개시된 종래의 방법에 따른 피나스테라이드(17 $\beta$ -(N-tert-부틸카바모일)-5 $\alpha$ -4-아자-안드로스텐-1-엔-3-온)의 제조

<66> 칼륨 t-부톡사이드 8.0g을 N,N-디메틸포름아마이드 20ml에 분산시키고 -10℃로 냉각시킨 다음, N-(t-부틸)-2-요오도-3-옥소-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-17 $\beta$ -카르복사아마이드 3.5g을 N,N-디메틸포름아마이드 15ml에 용해시킨 용액을 같은 온도로 유지하며 적가했다. 10분 동안 격렬하게 교반시키고 초산 7.2ml를 10℃이하를 유지하며 적가했다. 5분간 교반한 후, 20% 소금물 200ml를 0℃에서 서서히 적가했다. 결정이 석출된 상태로 0℃를 유지하며 하룻밤 동안 교반하고 여과한 다음, 세척하고 60℃에서 진공 건조하였다. 수득한 조생성물(HPLC 순도: 75%)을 이소프로필아세테이트 20ml에서 1시간 동안 가열 환류하고 냉각한 다음, 여과 후 에테르로 세척하였다. 수득한 결정을 물 45ml, 초산 5ml에 분산시킨 다음, 50℃에서 2시간 동안 교반하고 상온으로 냉각하여 여과한 후 물로 세척했다. 40℃에서 혼풍 건조하여 백색 결정의 형태로 표제의 화합물 0.96g(수율: 37%)를 수득하였다.

<67> 융점: 256~259℃; 순도: 98.1%(HPLC); 불순물: A-0.9%, B-없음, C-0.45%; <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하다.

#### **【발명의 효과】**

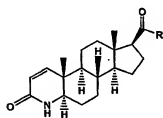
<68> 본 발명은 온화한 조건 하에서 반응시킴으로써 주요 불순물이 적게 생성되며, 80% 이상의 수득율을 갖는 고순도 1-안드로스텐 유도체의 효율적인 제조 방법을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법은 반응 단계가 짧고, 반응 구성이 간단하여 산업적 규모의 대량 생산에 적합하다.

## 【특허청구범위】

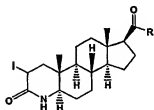
## 【청구항 1】

하기 화학식 12의 2-요오도-안드로스탄 유도체를 산화제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 1-안드로스텐 유도체의 제조 방법:

화학식 1



화학식 12



상기 식에서,

R은 -OH, OR<sup>1</sup>, -NHR<sup>2</sup>이며,

R<sup>1</sup>은 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이며,

R<sup>2</sup>는 1 내지 5개의 탄소 수를 갖는 저급 선형 또는 분지형 알킬이거나 또는 2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이다.

**【청구항 2】**

제 1 항에 있어서,

상기 산화제가 m-클로로퍼벤조산, 피아세트산, 트리플루오로피아세트산, 피말레산, 소듐 브로마이드, 소듐 하이포클로라이드, 과산화수소, 요오도소메틸벤젠 및 요오도소벤젠으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**【청구항 3】**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 산화제가 m-클로로퍼벤조산인 것을 특징으로 하는 방법.

**【청구항 4】**

제 1 항에 있어서,

상기 산화제를 상기 화학식 12의 화합물 1.0 당량에 대하여 2.0 내지 6.0 당량 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

**【청구항 5】**

제 1 항에 있어서,

반응 중 pH를 5.5 내지 7.5로 유지하는 것을 특징으로 하는 방법.

**【청구항 6】**

제 1 항에 있어서,

상기 1-안드로스텐 유도체가 상기 화학식 1에서 R이 *tert*-부틸아미노이거나 또는 R이 2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐아미노인 것임을 특징으로 하는 방법.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**